

Прогностическое значение периневральной и ангиолимфатической инвазии у больных раком предстательной железы pT1-4N0-1M0, подвергнутых радикальной простатэктомии

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, А.А. Митин, В.Д. Ермилова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PROGNOSTIC VALUE OF MICROVASCULAR AND PERINEURAL INVASION IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER PT1-4N0-1M0 WHO UNDERWENT RADICAL PROSTATECTOMY

V.B. Matveev, M.I. Volkova, A.A. Mitin, V.D. Ermilova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to evaluate the prognostic value of microvascular and perineural invasion on radical prostatectomy specimens in prostate cancer patients.

Subjects: 144 patients with prostate cancer pT1-4N0-1M0 underwent radical prostatectomy at the Cancer Center in 1997 to 2008. The median age was 60.0 ± 6.4 (43–73) years. The median preoperative PSA level was 10.4 ± 13.7 (0.8–95.7) ng/ml (PSA <10 ng/ml; n = 67 (46.5%), PSA ≥ 10 ng/ml; n = 77 (53.5%). Histological study verified adenocarcinoma in all specimens. The median Gleason score was 6.0 ± 1.4 (Gleason score <7; n = 112 (77.8%), Gleason score ≥ 7 ; n = 32 (22.2%)). Extracapsular tumor extension was revealed in 47 (32.6%), seminal vesicle invasion in 13 (9.0%), regional lymph node metastases in 9 (6.3%), positive margin in 9 (6.3%), microvascular invasion in 58 (40.3%), perineural invasion in 61 (42.4%) of the 144 cases. The median follow-up was 36.6 ± 15.2 months.

Results: microvascular invasion was associated with an increase of Gleason score ≥ 7 rate from 15.1 to 32.8% ($p=0.015$), extracapsular extension rate from 17.4 to 55.2% ($p<0.0001$), seminal vesicle invasion rate from 1.2 to 20.7% ($p<0.0001$) and category N+ rate from 3.5 to 10.3% ($p=0.095$). Perineural invasion was associated with an increase of extracapsular extension rate from 19.3 to 50.8% ($p<0.0001$) and seminal vesicle invasion rate from 0.0 to 21.3% ($p<0.0001$). Microvascular and perineural invasion did not influence positive margin rate ($p>0.05$). Prostate cancer recurrence developed in 19 (13.2%) of the 144 patients. Relapses were registered more frequently in patients with microvascular (from 8.1 to 20.7% respectively, $p=0.028$) and perineural (from 8.4 to 19.7% respectively; $p=0.043$) invasion. Five-year overall, specific and PSA recurrence-free survival in a group of 144 patients was 97.6, 98.3, and 82.1%, respectively. Microvascular invasion significantly decreased 5-year PSA recurrence-free survival from 90.0 to 66.8% ($p=0.050$), but this difference did not translate into a statistically significant reduction in overall (98.8 and 96.0%, respectively, $p=0.812$) and specific (100.0 and 96.0% respectively, $p=0.251$) survival. Perineural invasion was associated with a significant decrease in 5-year PSA recurrence-free survival from 92.4 to 68.2% ($p=0.045$). Overall (100.0% and 94.1% respectively, $p=0.090$) and specific (100.0% and 95.7% respectively, $p=0.217$) survival differences between the groups without and with perineural invasion did not reach statistical significance.

Conclusion: microvascular and perineural invasion is associated with the worst pathological findings in prostatectomy specimens, higher recurrence rate and lower PSA recurrence-free survival in patients with prostate cancer pT1-4N0-1M0.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, perineural and microvascular invasion, recurrence development, overall and specific survival.

Несмотря на агрессивный хирургический подход к лечению больных клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы (РПЖ), в 1/3 случаев в течение 10 лет после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) развиваются биохимические рецидивы [1]. В связи с этим одним из важнейших вопросов является выделение пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, которым показано проведение адъювантного лечения с целью улучшения отдаленных результатов. В настоящее время наиболее часто в качестве факторов прогноза развития рецидива РПЖ после осуществ-

ления РПЭ используют такие морфологические характеристики, как категории pT и pN, показатель Глисона, опухолевую инвазию семенных пузырьков и наличие опухолевых клеток по краю разреза [2]. Данные, касающиеся частоты встречаемости и прогностической значимости распространения опухоли по ходу нервных волокон, кровеносных и лимфатических сосудов, варьируют в разных сериях наблюдений. В представленной работе проведен анализ собственных данных относительно влияния микрососудистой и периневральной инвазии на риск биохимического рецидивирования РПЖ после РПЭ.

Материалы и методы

В исследование включены медицинские данные 144 больных клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ, подвергнутых РПЭ в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1997 по 2008 г. Все вмешательства выполнены одним хирургом. Медиана возраста пациентов составила $60 \pm 6,4$ (43–73) года. Медиана сывороточной концентрации простатического специфического антигена (ПСА) до лечения равнялась $10,4 \pm 13,7$ (0,8–95,7) нг/мл: <10 нг/мл — 67 (46,5%), ≥ 10 нг/мл — 77 (53,5%) случаев. На основании клинических данных категория cT расценена как cT1 у 35 (24,3%), cT2 — у 98 (68,1%) cT3 — у 11 (7,6%) больных. У 1 (0,7%) пациента заподозрено наличие метастаза в регионарном лимфоузле — ЛУ (cN1). Отдаленных метастазов не выявлено ни в одном наблюдении. Всем больным до лечения выполнена многоточковая трансректальная биопсия предстательной железы (ПЖ) под ультразвуковым (УЗ) наведением. Во всех случаях верифицирована аденокарцинома. Медиана биопсийного показателя Глисона составила $3 \pm 0,6 + 3 \pm 0,7 = 6 \pm 1,2$: <7 — 113 (78,5%), ≥ 7 — 31 (21,5%) случай.

Всем больным выполнена позадилоная РПЭ, включавшая двустороннюю тазовую лимфодиссекцию и моноблочное удаление ПЖ с семенными пузырьками и парапростатической клетчаткой. Сосудисто-нервные пучки сохранены у 62 (43,1%) пациентов: с одной стороны — у 11 (7,6%), с обеих сторон — у 51 (35,4%), шейка мочевого пузыря — в 71 (49,3%) случае. Гистологическое исследование всех удаленных препаратов выполнено одним морфологом. Медиана наблюдения за больными составила $36,6 \pm 15,2$ мес.

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока статистических программ SPSS 13.0 for Windows. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения РПЖ до последнего дня наблюдения или смерти. Биохимическим рецидивом у оперированных больных считали появление определяемого показателя ПСА ($\geq 0,2$ нг/мл). Выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса, для оценки связи пе-

ременных — ранговую корреляцию по Кендалу. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При гистологическом исследовании во всех препаратах подтверждено наличие аденокарциномы. Медиана операционного показателя Глисона составила $2 \pm 0,7 + 3 \pm 0,8 = 6 \pm 1,4$: <7 — 112 (77,8%) случаев, ≥ 7 — 32 (22,2%). Прорастание капсулы ПЖ выявлено в 47 (32,6%), pT3 — 37 (25,7%), pT4 — 10 (6,9%); инвазия в семенные пузырьки — в 13 (9%), метастазы в регионарные ЛУ — в 9 (6,3%), опухолевые клетки по краю хирургического разреза — в 9 (6,3%), ангиолимфатическая инвазия — в 58 (40,3%), периневральная инвазия — в 61 (42,4%) из 144 случаев.

Сочетание ангиолимфатической и периневральной инвазии диагностировано в 45 (31,3%), только ангиолимфатическая инвазия — в 13 (9%), только периневральная инвазия — в 16 (11,1%) из 144 препаратов. Отмечена строгая корреляция между развитием ангиолимфатической и периневральной инвазии ($\tau = 0,585$, $p < 0,0001$).

Корреляция уровня ПСА до лечения и ангиолимфатической инвазии в препарате отсутствует ($\tau = 0,056$, $p = 0,414$). Наличие ангиолимфатической инвазии ассоциировано с достоверным увеличением частоты выявления показателя Глисона ≥ 7 ($p = 0,015$), экстракапсулярной опухолевой экстензии ($p < 0,0001$), инвазии семенных пузырьков ($p < 0,0001$), а также тенденцией к повышению риска развития метастазов в регионарные ЛУ ($p = 0,095$). Не обнаружено влияния данного фактора на риск оставления опухолевых клеток по краю хирургического разреза, $p = 0,8$ (табл. 1).

Корреляция уровня ПСА до лечения и периневральной инвазии отсутствует ($\tau = 0,069$, $p = 0,409$). При наличии периневральной инвазии отмечено увеличение частоты прорастания капсулы железы опухолью ($p < 0,0001$) и инвазии семенных пузырьков ($p < 0,0001$). Зафиксировано повышение риска увеличения категории pN+ с 4,8 до 8,2%, а также вероятности выявления показателя Глисона ≥ 7 с 19,3 до 26,2% при распространении опухоли по ходу нервных волокон, однако разница результатов между группами не достигла статистической достоверности. Влияния периневральной инвазии на частоту положительного хирурги-

ческого края не отмечено, $p=0,182$ (табл. 2).

Рецидив РПЖ зарегистрирован у 19 (13,2%) из 144 больных: ПСА-рецидив — у 10 (6,9%), местный рецидив — у 7 (4,9%), метастазы — у 2 (1,4%). Наблюдалось достоверное увеличение частоты развития рецидивов заболевания при наличии ангиолимфатической ($p=0,028$) и перинеуральной ($p=0,043$) инвазии (табл. 3).

Из 144 больных, включенных в исследование, 142 (98,6%) живы: 128 (88,9%) — без признаков болезни, 10 (6,9%) — с ПСА-рецидивом, 4 (2,8%) — с клиническим рецидивом; 2 (1,4%) умерли: 1 (0,7%) — от прогрессирования РПЖ, 1 (0,7%) — от осложнений лечения.

Пятилетняя общая, специфическая выживаемость и выживаемость без ПСА-рецидива в группе из 144 пациентов составили 97,6, 98,3 и 82,1% соответственно.

Ангиолимфатическая инвазия достоверно снижала 5-летнюю выживаемость без ПСА-рецидива с 90 до 66,8%, $p=0,05$ (рис. 1), что не транслировалось в статистически значимое уменьшение общей (98,8 и 96% соответственно, $p=0,812$) и специфической (100 и 96%, $p=0,251$) выживаемости.

Перинеуральная инвазия ассоциирована с достоверным уменьшением 5-летней выживаемости без ПСА-рецидива с 92,4 до 68,2%, $p=0,045$ (рис. 2); разница общей (100 и 94,1%, $p=0,090$) и специфической (100 и 95,7% соответственно, $p=0,217$) выживаемости в группах пациентов без/с распространением опухоли по ходу нервных волокон не достигла статистической значимости.

Другими факторами благоприятного прогноза выживаемости без ПСА-рецидива в однофакторном анализе оказались ис-

Таблица 1. Частота выявления патоморфологических признаков опухоли в зависимости от наличия ангиолимфатической инвазии в операционных образцах больных РПЖ $pT1-4N0-1M0$, подвергнутых РПЭ

Признак	Ангиолимфатическая инвазия нет ($n=86$)	есть ($n=58$)	P
Прорастание капсулы: есть ($n=47$) нет ($n=97$)	15 (17,4) 71 (82,6)	32 (55,2) 26 (44,8)	<0,0001
Инвазия семенных пузырьков: есть ($n=13$) нет ($n=131$)	1 (1,2) 85 (98,8)	12 (20,7) 46 (79,3)	<0,0001
pN0 ($n=135$) pN1 ($n=9$)	83 (96,5) 3 (3,5)	52 (89,7) 6 (10,3)	0,095
Сумма Глисона: <7 ($n=112$) ≥7 ($n=32$)	73 (84,9) 13 (15,1)	39 (67,2) 19 (32,8)	0,015
Положительный край: есть ($n=9$) нет ($n=135$)	9 (10,5) 77 (89,5)	0 (0) 58 (100)	0,8

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 2. Частота выявления патоморфологических признаков опухоли в зависимости от наличия перинеуральной инвазии в операционных образцах больных РПЖ $pT1-4N0-1M0$, подвергнутых РПЭ

Признак	Перинеуральная инвазия нет ($n=83$)	есть ($n=61$)	P
Прорастание капсулы: есть ($n=47$) нет ($n=97$)	16 (19,3) 67 (80,7)	31 (50,8) 30 (49,2)	<0,0001
Инвазия семенных пузырьков: есть ($n=13$) нет ($n=131$)	0 (0) 83 (100)	13 (21,3) 48 (78,7)	<0,0001
pN0 ($n=135$) pN1 ($n=9$)	79 (95,2) 4 (4,8)	56 (91,8) 5 (8,2)	0,313
Сумма Глисона: <7 ($n=112$) ≥7 ($n=32$)	67 (80,7) 16 (19,3)	45 (73,8) 16 (26,2)	0,215
Положительный край: есть ($n=9$) нет ($n=135$)	7 (8,4) 76 (91,6)	2 (3,3) 59 (96,7)	0,182

Таблица 3. Частота рецидивов рака простаты $pT1-4N0-1M0$ после радикальной простатэктомии в зависимости от ангиолимфатической и перинеуральной инвазии

Группа	Рецидив нет ($n=125$)	есть ($n=19$)	P
Ангиолимфатическая инвазия: есть ($n=58$) нет ($n=86$)	46 (79,3) 79 (91,9)	12 (20,7) 7 (8,1)	0,028
Перинеуральная инвазия: есть ($n=61$) нет ($n=83$)	49 (80,3) 76 (91,6)	12 (19,7) 7 (8,4)	0,043

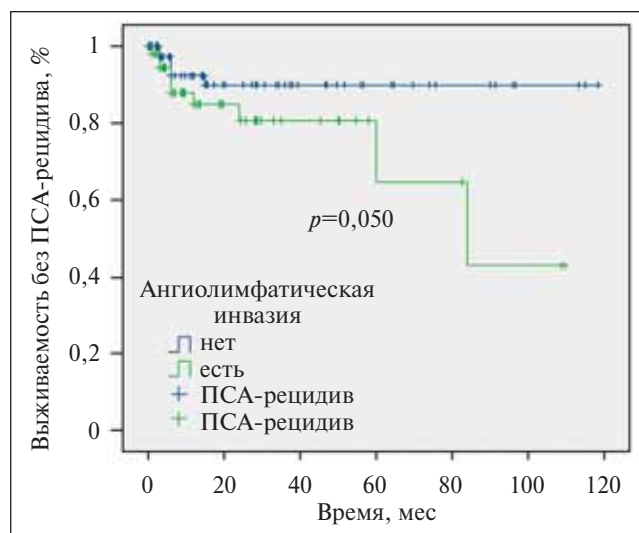


Рис. 1. Выживаемость без ПСА-рецидива больных РПЖ $pT1-4N0-1M0$, подвергнутых РПЭ, в зависимости от наличия ангиолимфатической инвазии

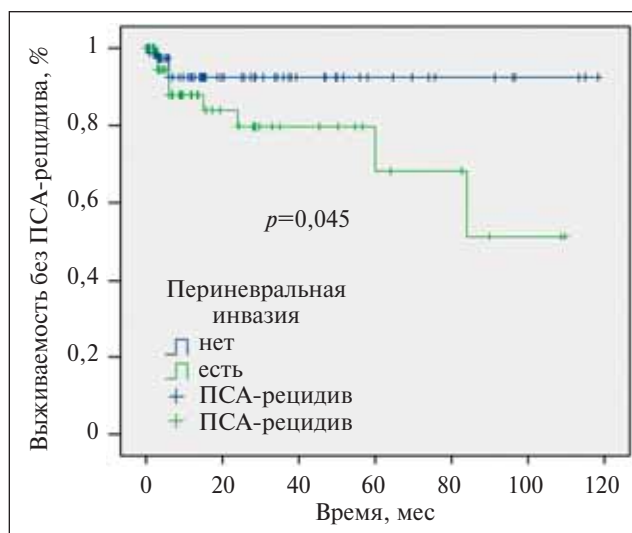


Рис. 2. Выживаемость без ПСА-рецидива больных РПЖ $pT1-4N0-1M0$, подвергнутых РПЭ, в зависимости от наличия периневральной инвазии

ходный уровень ПСА <10 нг/мл ($p=0,013$), биопсийный ($p=0,003$) и операционный показатели Глисона <7 ($p<0,0001$), $cT < T3$ ($p=0,018$), $pT < T3$ ($p=0,009$) и отсутствие инвазии семенных пузырьков ($p<0,0001$).

В многофакторном анализе единственным независимым фактором прогноза выживаемости без ПСА-рецидива являлся операционный показатель Глисона ($p=0,001$).

Обсуждение

В представленное исследование вошли 144 больных РПЖ $T1-4N0-1M0$, которым РПЭ была выполнена одним хирургом, а исследование удаленных препаратов — одним морфологом. Это в определенной степени служит залогом единообразия оценки ангиолимфатической и периневральной инвазии. В большинстве крупных исследований, посвященных данному вопросу, операции выполнялись несколькими хирургами, а интерпретация морфологической картины проводилась разными патологами, что могло повлиять на результаты анализа.

Мы выявили наличие ангиолимфатической инвазии в 40,3% случаев. В других сериях этот показатель колеблется от 5 до 53% [3–9]. Столь значительный разброс данных может быть обусловлен как разницей в интерпретации морфологической картины, так и разнородностью групп наблюдений. Так, в исследованиях, включивших пациентов с локализованными опухолями, частота развития ангиолимфатической инвазии ниже и составляет 5–14% [5, 10], тогда как при анализе препаратов больных местно-распространенным РПЖ частота встречаемости роста опухоли по

кровеносным и лимфатическим сосудам достигает 35–53% [4, 7].

Периневральная инвазия обнаружена в 42,4% из 144 наших препаратов. Другие исследователи указывают на более высокую частоту развития роста опухоли по ходу нервных волокон, достигающую 75–90% [11, 12].

В нашей работе сочетание ангиолимфатической и периневральной инвазии диагностировано в 31,3% случаев, тогда как только ангиолимфатическая инвазия выявлена лишь в 9%, а только периневральная инвазия — в 11,1% препаратов. Нами зафиксировано наличие строгой корреляции между развитием ангиолимфатической и периневральной инвазии аденокарциномы ПЖ, что может свидетельствовать о единстве данных направлений туморогенеза при аденокарциноме простаты.

М.К. Ferrari и соавт. [13] обнаружили повышение частоты развития роста опухоли по ходу микрососудов при увеличении исходного уровня ПСА. А. Antunes и соавт. [10] также отметили, что вероятность развития васкулярной инвазии при содержании ПСА ≥ 20 нг/мл возрастает в 6,5 раза. Вопреки ожиданиям мы не выявили подобной закономерности. Также нами не отмечено увеличения риска возникновения периневральной инвазии по мере повышения концентрации ПСА до лечения.

Ангиогенез играет важную роль в опухолевой прогрессии и метастазировании. Вероятно, это объясняет факт корреляции сосудистой инвазии с другими общепринятыми неблагоприятными патоморфологическими факторами прогноза.

По нашим данным, наличие ангиолимфатической инвазии ассоциировано с достоверным увеличением частоты выявления показателя Глисона ≥ 7 с 15,1 до 32,8% ($p=0,015$), экстракапсулярной опухолевой экстензии — с 17,4 до 55,2% ($p<0,0001$), инвазии семенных пузырьков — с 1,2 до 20,7% ($p<0,0001$) и тенденцией к повышению риска развития метастазов в регионарные ЛУ с 3,5 до 10,3% ($p=0,095$). Аналогично в серии из 620 наблюдений васкулярная инвазия коррелировала с высокой суммой баллов по шкале Глисона, экстракапсулярной экстензией и инвазией в семенные пузырьки [13].

В исследовании A. de la Taille и соавт. [8], включившем 241 пациента, отмечено повышение риска выявления суммы Глисона ≥ 7 до 93%, категории pT3 — до 67% и инвазии в семенные пузырьки — до 23% при наличии микрососудистой инвазии. По данным S.F. Shariat и соавт. [9], развитие ангиолимфатической инвазии ассоциировано с увеличением частоты поражения регионарных ЛУ.

Согласно современным теориям, перинеуральная инвазия является ключевым процессом, приводящим к экстрапростатической экстензии аденокарциномы. Биологические механизмы и функциональное значение этого явления подтверждаются генетическими исследованиями *in vitro*, а также в ткани РПЖ человека, распространяющейся по нервным волокнам [14]. По нашим данным, развитие перинеуральной инвазии приводит к увеличению частоты прорастания капсулы железы опухолью с 19,3 до 50,8% ($p<0,0001$) и инвазии семенных пузырьков — с 0 до 21,3% ($p<0,0001$). Это подтверждает и исследование F. Özcan [15], в котором рост опухоли по ходу нервных волокон строго коррелирует с патологической стадией и истинным показателем Глисона. По данным A. Villers и соавт. [16] (1989), в 50% препаратов простаты с перинеуральной инвазией обнаруживается экстрапростатическая экстензия опухоли.

Ряд авторов отмечают увеличение риска возникновения положительного хирургического края у больных с ангиолимфатической [13] и перинеуральной [15] инвазией. Нам не удалось выявить зависимости риска оставления опухолевых клеток по краю хирургического разреза от распространения опухоли по ходу микрососудов и нервных стволов. Это может быть связано с низкой (6,3%) частотой положительного хирургического края в нашей серии.

Так же как и в абсолютном большинстве исследований [5, 10, 15], в нашей серии наблюдений факторами благоприятного прогноза выживаемо-

сти без ПСА-рецидива оказались исходный уровень ПСА <10 нг/мл ($p=0,013$), биопсийный ($p=0,003$) и операционный показатели Глисона <7 ($p<0,0001$), cT $< T3$ ($p=0,018$), pT $< T3$ ($p=0,009$) и отсутствие инвазии семенных пузырьков ($p<0,0001$).

Многие авторы считают ангиолимфатическую и перинеуральную инвазию факторами прогноза развития ПСА-рецидива после РПЭ [3–8, 10, 11]. По нашим данным, микрососудистая инвазия достоверно снижает 5-летнюю выживаемость без возникновения ПСА-рецидива с 90 до 66,8% ($p=0,050$). В исследовании A. de la Taille и соавт. [8], включившем 241 пациента, выживаемость без развития ПСА-рецидива у больных с сосудистой инвазией также была значительно меньше, чем в группе, не имевшей данного фактора риска (30,1 и 92,5% соответственно, $p=0,0001$). Это согласуется с данными M. Maу и соавт. [17] (2006), в серии наблюдений которых ($n=412$) данные показатели составили 38,3 и 87,3% соответственно ($p<0,001$). В работе С.М. Нерман и соавт. [7] в течение 5 лет после выполнения РПЭ развитие биохимического рецидива было зарегистрировано у 45 и 21% пациентов с микрососудистой инвазией и без нее.

Несмотря на то что большинство авторов отмечают прогностическое значение ангиолимфатической инвазии, в ряде исследований, в том числе — в нашей серии наблюдений, данный признак является независимым фактором прогноза развития ПСА-рецидива только в однофакторном анализе [3, 9], тогда как некоторым исследователям удалось подтвердить его значимость в многофакторном анализе [7, 8, 18].

В серии наблюдений L. Cheng и соавт. [19] ангиолимфатическая инвазия являлась значимым фактором прогноза не только выживаемости без возникновения ПСА-рецидива (отношение рисков — ОР 1,6, 95% доверительный интервал — ДИ 1,12–2,38, $p=0,01$), но и специфической выживаемости (ОР 2,75, 95% ДИ 1,04–2,28, $p=0,041$). Пятилетняя специфическая выживаемость больных с/без распространения опухоли по микрососудам в данном исследовании составила 90 и 98% соответственно ($p<0,001$) [19]. Так же как и в большинстве опубликованных работ, несмотря на некоторое уменьшение специфической выживаемости наших больных, имевших ангиолимфатическую инвазию, разница результатов с группой с отсутствием данного признака не достигла статистической значимости (100 и 96% соответственно, $p=0,251$).

Нами установлено, перинеуральная инвазия ассоциирована с достоверным уменьшением

5-летней выживаемости без развития ПСА-рецидива с 92,4 до 68,2% ($p=0,045$). Аналогично в исследовании N. Maru [11] (2001) данный признак приводил к снижению 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования с 94 ± 2 до $70\pm 3\%$ ($p<0,001$). F. Özcan [15] (2001) отметил уменьшение медианы времени до прогрессирования при появлении перинеуральной инвазии с 73 до 56 мес ($p<0,001$).

Некоторые авторы считают, что на риск развития ПСА-рецидива влияют некоторые параметры перинеуральной инвазии. Так, в исследовании N. Maru [11] прогностически значимой являлась опухолевая экстензия размером $>0,25$ мм в поперечном сечении ($p<0,001$). Напротив, A.D. Merrilees и соавт. [12] не подтвердили предикторных свойств диаметра и плотности перинеуральной инвазии в отношении развития рецидива РПЖ после хирургического лечения [12].

Таким образом, частота выявляемости ангиолимфатической и перинеуральной инвазии в препаратах больных РПЖ T1—4N0—1M0, подверг-

нутых РПЭ, составляет 40,3 и 42,4% соответственно. Установлено наличие строгой корреляции между ростом аденокарциномы по ходу кровеносных, лимфатических сосудов и нервных волокон. Наличие ангиолимфатической инвазии ассоциировано с достоверным увеличением частоты выявления показателя Глисона ≥ 7 , категории $pT > T2$, инвазии семенных пузырьков, тенденцией к повышению частоты категории pN^+ . Перинеуральная инвазия приводит к увеличению риска категории $pT > T2$ и инвазии семенных пузырьков. Зарегистрировано достоверное увеличение частоты развития рецидивов заболевания при наличии ангиолимфатической и перинеуральной инвазии. По данным однофакторного анализа, ангиолимфатическая инвазия достоверно снижает 5-летнюю выживаемость без возникновения ПСА-рецидива с 90 до 66,8% ($p=0,050$), перинеуральная инвазия — с 92,4 до 68,2% соответственно ($p=0,045$). В многофакторном анализе прогностическая значимость данных признаков не подтверждена.

Литература

1. Hull G.W., Rabbani F., Abbas F. et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528—34.
2. Mazzucchelli R., Santinelli A., Lopez-Beltran A. et al. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 2002;68:209—15.
3. Bahnson R.R., Dresner S.M., Gooding W., Becich M.J. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1989;15:149—55.
4. Salomao D.R., Graham S.D., Bostwick D.G. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:1050—4.
5. McNeal J.E., Yemoto C.E. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1351—60.
6. Van den Ouden D., Kranse R., Hop W.C. et al. Microvascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma. *Urol Int* 1998;60:17—24.
7. Herman C.M., Wilcox G.E., Kattan M.W. et al. Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2000;24:859—63.
8. De la Taille A., Rubin M.A., Buttyan R. et al. Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur Urol* 2000;38:79—84.
9. Shariat S.F., Khoddami S.M., Saboorian H. et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1122—7.
10. Antunes A.A., Srougi M., Dall'oglio M.F. et al. Microvascular invasion is an independent prognostic factor in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2006;32(6):668—75.
11. Maru N., Villers A., McNeal J.E. et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763—8.
12. Merrilees A.D., Bethwaite P.B., Russell G.L. et al. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol* 2008;21(9):1095—100.
13. Ferrari M.K., McNeal J.E., Malhotra S.M., Brooks J.D. Vascular invasion predicts recurrence after radical prostatectomy: stratification of risk based on pathologic variables. *Urology* 2004;64(4):749—53.
14. Ayala G.E., Dai H., Ittmann M. et al. Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64(17):6082—90.
15. Özcan F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol* 2001;40:308—12.
16. Villers A., McNeal J.E., Redwine E.A. et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763—8.
17. May M., Kaufmann O., Hammermann F. et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Br J Urol* 2006;99(3):539—44.
18. Ito K., Nakashima J., Mukai M. et al. Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2003;70:297—302.
19. Cheng L., Jones T., Lin H. et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2005;174(6):2181—5.